

УДК 519.95:612.018

С.И. ЛАПТА

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПЕРОРАЛЬНОГО ТЕСТА ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ С ФИЗИОЛОГИЧНОЙ ФУНКЦИЕЙ АБСОРБЦИИ ГЛЮКОЗЫ В КИШЕЧНИКЕ И ЕЕ ВОЗМОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ

Данная статья посвящена построению и анализу математической модели перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) с физиологической функцией абсорбции глюкозы в кровь из желудочно-кишечного тракта человека. Этот тест уже давно используется в клинической практике как для диагностики сахарного диабета и близких к нему состояний с нарушенной толерантностью к глюкозе, так и для диагностики нарушений всасывания глюкозы в кишечнике. Он состоит в измерении уровня глюкозы в цельной капиллярной крови натощак (который составляет 60-100 мг% – 60-100 мг глюкозы на 100 мл крови), и затем еще несколько раз после приема внутрь стандартной глюкозной нагрузки величиной 75 г. В норме кривая нарастания уровня гликемии максимально поднимается на 30-60 минуте после перорального приема глюкозы до 120-140 мг% и возвращается к исходному значению через 2-2,5 часа [1]. Характерная слабоосцилляционная динамика изменения уровня гликемии при проведении этого теста в норме со специфической гипогликемической фазой представлена на рис. 1 (кривая g_a).

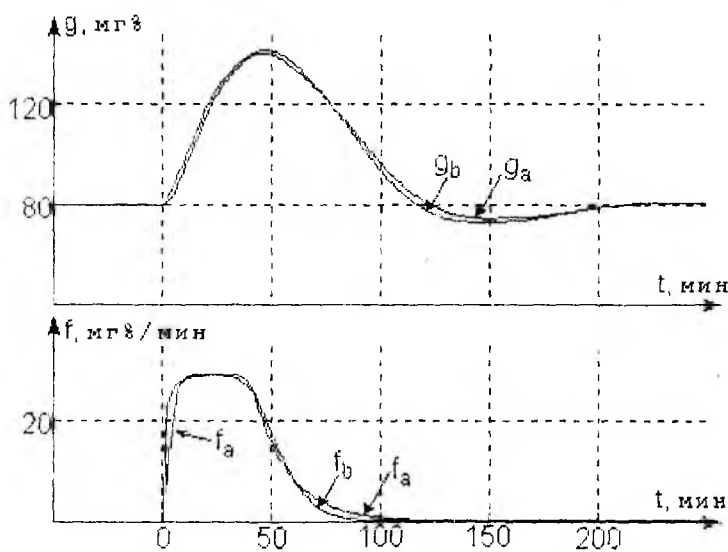


Рис. 1

Известно, что форма и характер гликемической кривой перорального глюкозотолерантного теста (рис. 1, кривая g_a) зависят от множества различных факторов: интенсивности поступления в кровь экзогенной глюкозы, состояния системы регуляции уровня глюкозы в крови (состояния печени, поджелудочной и эндокринных желез, вегетативной нервной системы и др.). Поэтому при исследовании функции всасывания глюкозы в кишечнике нейрогормональные факторы, влияние которых ранее не представлялось возможным учесть, оказались

столь принципиальной проблемой, что ПТТГ был исключен из гастроэнтерологической практики. Вместо него для этой цели в последнее время стали применять тест с *D*-ксилозой [2]. Считают, что этот тест является удовлетворительным скрининговым тестом для определения всасывания углеводов. Однако его критерии очень приближенны и, главное, неизвестно, насколько адекватно всасывание *D*-ксилозы характеризует всасывание глюкозы.

ПТТГ, как средство ранней диагностики сахарного диабета, весьма подробный в первоначальной разработке, в дальнейшем в клинической практике все более упрощался [3,4]. Такое скептическое отношение к нему обусловлено тем, что хотя вся его гликемическая кривая как-то качественно и отражает состояние системы регуляции углеводного обмена, отдельные гликемические значения и их комбинации оказались диагностически незначимыми для дифференцирования различных нарушений толерантности к глюкозе. Отсюда был сделан вывод о неэффективности ПТТГ и о нецелесообразности его использова-

ния. Однако, очевидно, следует говорить о неумении извлечь нужную информацию из данных этого теста. По-видимому, вместо непосредственных гликемических данных ПТТГ следует разумным образом находить, определяемые по ним, другие величины, значения которых могут служить диагностическими параметрами состояния системы регуляции углеводного обмена. Роль таких параметров могут играть, например, значения коэффициентов соответствующей математической модели, подогнанной к гликемическим данным обследуемого пациента.

Среди большого множества математических моделей углеводного обмена либо моделей динамики гликемии, обсуждавшихся в литературе, лишь немногие могут действительно воспроизводить гликемическую кривую ПТТГ, включая ее возможную гипогликемическую фазу. Физиологически адекватной из них является единственная модель, предложенная автором в работе [5] и обобщенная позже в [6]. В отличие от остальных, по сути демонстрационных моделей, в ней реально учтена доза глюкозной нагрузки. Эта модель представляет собой дифференциально-разностное уравнение 1-го порядка с запаздывающим аргументом относительно уровня концентрации глюкозы в крови $g(t)$:

$$\begin{aligned} g'(t) &= (1 - \alpha)f(t) - \beta^- (g(t - \tau^-) - g_b) - \gamma Es(g(t - 1) - g^*) - \mu Es(g(t - 1) - g_u), \quad t \geq 0, \\ g(t) &= \phi(t) = g_b, \quad -\tau^- \leq t \leq 0, \end{aligned} \quad (1)$$

где t – текущее время в минутах, индекс “-” берется всюду при положительных значениях отклонения уровня гликемии $g(t)$ от его базального значения g_b , а “+” при его отрицательных значениях, в соответствии с направлением изменения уровня гликемии при этом;

α – коэффициент интенсивности утилизации глюкозы, контролируемой инсулином, при ее экзогенном поступлении;

β^- и τ^- – коэффициент интенсивности и время запаздывания в гипогликемической регуляции, осуществляемой инсулином при гипергликемических отклонениях уровня глюкозы в крови от его базального значения;

β^+ и τ^+ – коэффициент интенсивности и время запаздывания в гипергликемической регуляции при гипогликемических отклонениях, осуществляемой контррегуляторными гормонами в процессах гликогенолиза и глюконеогенеза;

g^* , g_u – почечный порог глюкозурии и порог инсулиннезависимой утилизации глюкозы соответственно;

$\gamma > 0$ и $\mu > 0$ – параметры, характеризующие их интенсивности;

$Es(z) = ze(z)$, где $e(z)$ – единичная функция Хевисайда;

$\phi(t)$ – начальная функция;

$f(t)$ – интенсивность поступления в кровь экзогенной глюкозы, характер которого может быть как пероральным, так и внутривенным.

В случае ПТТГ $f(t)$ – функция всасывания глюкозы в кишечнике. Ранее ее представляли гипотетически: прямоугольным импульсом [7], экспоненциально убывающей функцией [8] либо центральной частью гауссовой кривой [5], что весьма противоречило физиологическим представлениям.

С целью повышения физиологической адекватности модели (1) найдем действительный вид функции всасывания глюкозы в кишечнике. Для этого построим вспомогательную математическую модель этого процесса.

Известно [9], что всасывание глюкозы происходит в основном в тонкой кишке, куда она поступает из желудка, особенно в ее проксимальных (ближних к желудку) отделах: в двенадцатиперстной и тощей кишках. В желудок глюкоза попадает практически сразу по-

сле ее перорального приема и, почти не задерживаясь в нем, проходит в кишечник. Всасывание глюкозы начинается сразу при ее попадании в тонкую кишку.

Биохимический механизм процесса абсорбции глюкозы в кишечнике также известен. Согласно современным представлениям [10,11], всасывание глюкозы в кровь из кишечного тракта происходит через два одноклеточных слоя-барьера, разделенных межклеточным интерстициальным пространством (рис.2).

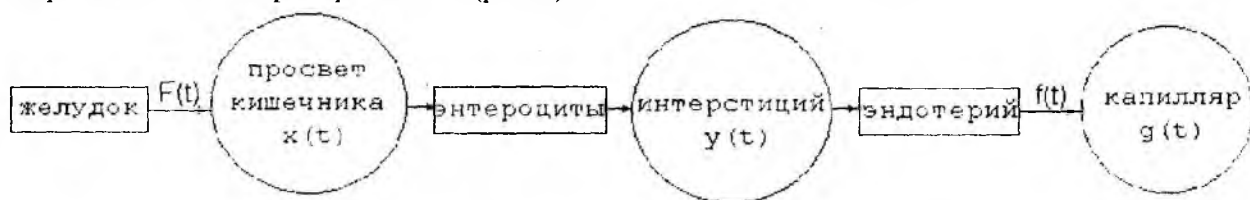


Рис. 2

Первый из них представляет собой слой энтероцитов слизистой кишечника, второй – эндотерий (стенку капилляра). Соответственно наличию двух барьеров между просветами кишечника и капилляра и сам процесс поступления глюкозы в кровь происходит в два этапа: непосредственно абсорбция глюкозы через слой энтероцитов в интерстиций и реабсорбция глюкозы из интерстиция в капилляр через эндотерий. Механизмы этих элементарных процессов принципиально различаются между собой.

Трансцеллюлярный перенос глюкозы через слой энтероцитов происходит Na^+ -зависимым вторичным активным транспортом посредством ферментов-белков против градиента глюкозы [10]. Его интенсивность не зависит от концентрации глюкозы в интерстиции, а определяется лишь ее концентрацией в просвете кишечника (прямо пропорциональна ей в предположении неограниченного числа ферментов-переносчиков во внутриклеточном пространстве энтероцитов). Естественная ограниченность концентрации ферментов-переносчиков глюкозы в энтероцитах обуславливает эффект насыщения процесса абсорбции глюкозы на первом барьере.

Трансцеллюлярный транспорт глюкозы через эндотерий осуществляется диффузией, обусловленной разностью эффективных давлений реабсорбции (разностью между онкотическим и гидростатическим давлениями) в капилляре и в интерстиции [11]. Этот процесс также носит активный характер и происходит против градиента концентрации глюкозы с помощью других ферментов-белков. Его интенсивность не зависит от концентрации глюкозы в капилляре, а определяется, прежде всего, концентрацией ферментов-переносчиков глюкозы в эндотерии и концентрацией глюкозы в интерстиции, при ее небольших значениях. Поэтому зависимость интенсивности этого процесса от концентрации глюкозы в интерстиции, как впрочем и всех ферментативно определяемых процессов, также имеет плато насыщения.

Для упрощения задачи моделирования абсорбции глюкозы в кишечнике мы не будем рассматривать геометрическую структуру и размеры просветов тонкого кишечника и капилляров, размеры и объемы энтероцитов, эндотерия и интерстиция, их внутреннее строение, а ограничимся лишь приведенным простым физиологическим описанием транспорта глюкозы через энтероциты и эндотерий. Такой подход позволяет построить двухкомpartmentную функционально-феноменологическую математическую модель всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте, которая воспроизводит лишь аналитическую связь и динамику изменения концентрации глюкозы в кишечнике, интерстиции и капилляре.

Поскольку, в конечном счете, нас интересует интенсивность поступления экзогенной глюкозы в кровеносное русло, удобно количество глюкозы в кишечнике и в интерстиции относить не к собственным объемам, а нормировать их на 100 мл крови. Обозна-

чим нормированные таким образом количества глюкозы в первом и во втором компартаментах через $x(t)$ и $y(t)$, соответственно.

Перорально принятая глюкоза поступает в первый компартмент с интенсивностью $F(t)$, абсорбируется из первого компартмента во второй и реабсорбируется из второго компартмента в кровоток с интенсивностью $f(t)$. Хотя ферментативно обусловленные процессы абсорбции глюкозы на энтероцитах и ее реабсорбции на эндотерии имеют различную природу, математически они описываются однотипно. Действительно, скорости транспорта глюкозы через первый и второй барьеры, соответственно, можно представить в виде:

$$A(1 - e^{-\delta x}), \quad B(1 - e^{-\beta y}),$$

который соответствует физиологическим представлениям. При этом скорость переноса глюкозы из левого компартмента в правый не зависит от ее количества в правом компартменте. Эта скорость транспорта прямо пропорциональна концентрации глюкозы в левом компартменте при небольших ее значениях или при малых величинах параметра процесса δ (β). При неограниченном возрастании концентрации глюкозы в левом компартменте интенсивность ее перехода в правый компартмент достигает максимальной величины, равной A (B). В соответствии с приведенными соотношениями динамика изменения уровня гликемии в первом и во втором компартментах и интенсивность поступления ее в третий компартмент, которую обозначим через $f(t)$, описываются системой дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = F(t) - A(1 - e^{-\delta x}), & (2) \\ \frac{dy}{dt} = A(1 - e^{-\delta x}) - B(1 - e^{-\beta y}), & (3) \\ f(t) = \left(\frac{dg}{dt} \right)_{\text{экз}} = B(1 - e^{-\beta y}). & (4) \end{cases}$$

Поскольку интересующая нас функция экзогенного поступления глюкозы в третий компартмент $f(t)$ определяется по формуле (4) только через функцию $y(t)$, задача сводится к нахождению решения нормальной системы двух обыкновенных нелинейных дифференциальных уравнений 1-го порядка (2), (3) с начальными условиями, которые разумно принять в виде: $x(0) = 0$, $y(0) = 0$. Известно [12], что для обеспечения существования и единственности решения такой задачи Коши правые части уравнений системы должны удовлетворять определенным условиям теоремы Пикара, которые в данном случае выполняются при условии непрерывности функции $F(t)$.

Сначала следует найти общее решение первого уравнения системы (2)-(4), содержащее только одну неизвестную функцию $x(t)$. Это неоднородное дифференциальное уравнение 1-го порядка при малых значениях параметра $\delta \rightarrow 0$ вырождается в линейное неоднородное дифференциальное уравнение

$$\frac{dx}{dt} + A\delta x = F(t),$$

решение которого, как известно, находится методом вариации произвольной постоянной Лагранжа. Поэтому можно ожидать, что и более общее дифференциальное уравнение (2) можно решить этим же способом. Сначала находим общее решение соответствующего однородного дифференциального уравнения

$$\frac{dx}{dt} = -A(1 - e^{-\delta x}), \quad (5)$$

Решение этого дифференциального уравнения 1-го порядка с разделяющимися переменными имеет вид

$$x(t) = \frac{1}{\delta} \ln(1 + C e^{-\delta A t}), \quad (6)$$

где C – произвольная постоянная. Согласно методу вариаций произвольной постоянной Лагранжа решение неоднородного уравнения (2) будем искать в том же виде (6), считая, что C является функцией аргумента t : $C = C(t)$. Эта функция подлежит определению из условия выполнения уравнения (2). Для нее получаем линейное неоднородное дифференциальное уравнение 1-го порядка

$$C'(t) - \delta F(t)C(t) = \delta F(t)e^{\delta A t},$$

решение которого находим тем же методом вариации произвольной постоянной Лагранжа:

$$C(t) = C e^{\int_0^t \delta F(s) ds} + \delta e^{\int_0^t \delta F(s) ds} \int_0^t F(u) e^{-\int_0^u \delta F(s) ds} du,$$

где C – произвольная постоянная.

Подставив эту функцию в формулу (6) вместо постоянной C , получим общее решение уравнения (2):

$$x(t) = \frac{1}{\delta} \ln \left[1 + C e^{\int_0^t \delta F(s) ds - \delta A t} + \delta e^{\int_0^t \delta F(s) ds - \delta A t} \int_0^t F(u) e^{-\int_0^u \delta F(s) ds} du \right].$$

Его частное решение при начальном условии $x(0) = 0$ имеет вид:

$$x(t) = \frac{1}{\delta} \ln \left[1 + \delta e^{\int_0^t \delta F(s) ds - \delta A t} \int_0^t F(u) e^{-\int_0^u \delta F(s) ds} du \right]. \quad (7)$$

В случае глюкозной пероральной нагрузки, заданной в виде начального условия в кишечнике

$$x(0) = Q, \quad (8)$$

где Q – доза нагрузки, нормированная на 100 мл крови, и $F(t) \equiv 0$ уравнение (2) системы (2)–(4) вырождается в однородное уравнение (5). При его решении с начальным условием (8) получим

$$x(t) = \frac{1}{\delta} \ln [1 + (e^{\delta Q} - 1) e^{-\delta A t}]. \quad (9)$$

После нахождения функции $x(t)$ уравнение (3) можно переписать в виде

$$\frac{dy}{dt} = \varphi(t) - B(1 - e^{-\beta y}), \quad (10)$$

который совпадает с уравнением (2) с точностью до обозначений. При этом функция $\varphi(t) = A(1 - e^{-\delta x})$ определяется следующими выражениями, согласно формулам (7), (9) соответственно:

$$\varphi(t) = \delta A \frac{e^{\delta \int_0^t F(s) ds} - \delta A t}{\int_0^t F(u) e^{\delta \int_0^u F(s) ds} du}, \quad (11)$$

$$\varphi(t) = A \frac{e^{\delta Q} - 1}{e^{\delta A t} + e^{\delta Q} - 1}. \quad (12)$$

Решение дифференциального уравнения (10) с начальным условием $y(0) = 0$ можно сразу записать аналогично выражению (7), произведя замену функции $F(t)$ на функцию $\varphi(t)$ и параметров A, δ на B, β , соответственно. При подстановке найденной функции $y(t)$ в формулу (4), получаем искомую функцию абсорбции глюкозы в кровь в желудочно-кишечном тракте:

$$f(t) = \beta B \frac{e^{\beta \int_0^t \varphi(s) ds} - \beta B t}{\int_0^t \varphi(u) e^{\beta \int_0^u \varphi(s) ds} du}, \quad (13)$$

где функция $\varphi(t)$ определяется выражением (11) при произвольной функции $F(t)$ поступления глюкозы в кишечник или выражением (12) при глюкозной нагрузке, заданной в виде начального условия (8). Нахождение вида функции $F(t)$ представляет значительные трудности. Для этого необходимо решение дополнительной задачи транспорта глюкозы по пищеводу, заполнения ею желудка и эвакуации ее из него при отсутствии прямых клинических данных об этом и гипотетических физиологических предположениях, которые нельзя проверить. Поэтому в дальнейшем, по-видимому, целесообразно ограничиться случаем глюкозной нагрузки, заданной в виде начального условия в кишечнике (8), считая, что после ее перорального приема, вся она попадает в кишечник практически мгновенно.

В случае начального условия (8) решение задачи, определяемое формулами (12), (13), было численно проанализировано на ПЭВМ. Точность счета оценивалась по выполнению закона сохранения количества глюкозы при ее всасывании в кишечнике при пероральном тесте. При нормальном всасывании вся перорально принятая глюкоза успевает абсорбироваться в тонкой кишке за время ее нахождения там до эвакуации в толстую кишку [9]. Поэтому площадь под кривой функции всасывания в норме должна быть равна дозе глюкозы, принятой перорально и нормированной на 100 мл крови. Во всей серии численных экспериментов, проведенных на модели в широких пределах изменения значений ее параметров, точность счета была не хуже 1%.

Для идентификации значений параметров модели (2)-(4) и проверки ее физиологической адекватности, в связи с отсутствием методов прямого определения функции всасывания глюкозы в кишечнике, был использован, разработанный автором метод восстанов-

ления вида этой функции по гликемическим данным двух тестов (внутривенного и перорального) на основе модели (1) [5,6]. Для нахождения согласно этой процедуре вида функции всасывания глюкозы в кишечнике в норме были использованы справочные клинические данные внутривенного и перорального тестов, приведенные в литературе [13]. По этим данным были найдены значения основных параметров модели (1):

$$\beta^- = 0,018 \text{ мин}^{-1}; \beta^+ = 0,022 \text{ мин}^{-1}; \tau^- = 29 \text{ мин}; \tau^+ = 50 \text{ мин}; \mu = 0,0457 \text{ мин}^{-1};$$

$$\gamma = 0,02 \text{ мин}^{-1}; g_B = 80 \text{ мг}\%; g^* = 170 \text{ мг}\%; g_u = 170 \text{ мг}\%.$$

Значение параметра α при стандартной внутривенной нагрузке равно 0,660; при стандартной пероральной нагрузке $\alpha = 0,963$. При обработке клинических данных была построена кривая функции всасывания f_a , представленная на фиг. 1, которую следует считать в качестве нормы в процессе всасывания глюкозы в кишечнике.

Полученная нами модельная кривая f_b при следующих значениях параметров модели (2)-(4)

$$\delta = 0,003 \frac{1}{\text{мг}\%}; \beta = 0,05 \frac{1}{\text{мг}\%}; A = B = 30 \frac{\text{мг}\%}{\text{мин}}; Q = 1500 \text{ мг}\%,$$

приведенная на том же рис. 1, хорошо согласуется с ней, что позволяет судить о физиологической адекватности построенной модели всасывания глюкозы в кишечнике. На этом же рис. 1, используя модель (1), построены соответствующие гликемические кривые g_a и g_b перорального теста толерантности к глюкозе с нагрузками, определяемыми функциями f_a и f_b , практически совпадающие друг с другом.

Проведенный на модели (1)-(4) численный анализ зависимости динамики всасывания глюкозы в кишечнике от дозы перорально принятой глюкозной нагрузки, дал результаты, проиллюстрированные на рис. 3, хорошо согласующиеся с физиологическими представлениями и клиническими наблюдениями.

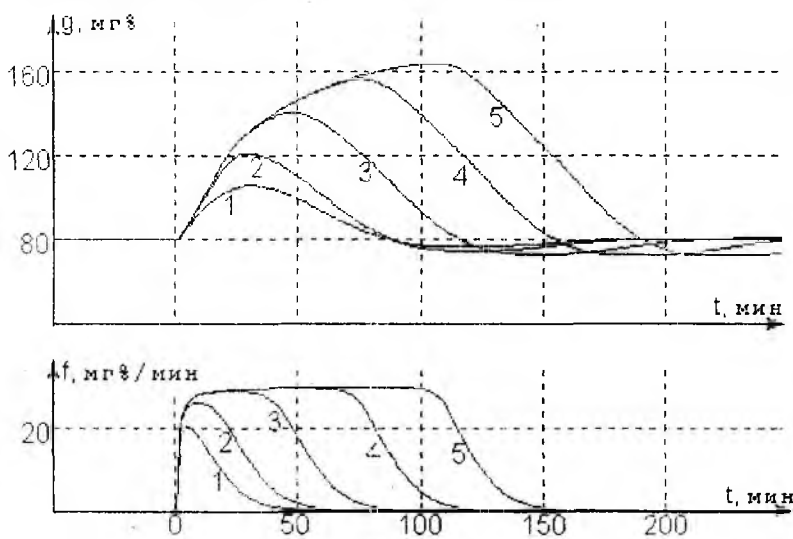


Рис. 3

Кривые 1-5 на рис. 3 соответствуют дозе глюкозной пероральной нагрузки, нормированной на 100 мл крови, равной 375, 750, 1500 (стандартная), 2500 и 3500 мг%. На рис.3 приведены также соответствующие гликемические кривые.

Следует отметить нелинейную зависимость максимального подъема гликемической кривой от величины дозы глюкозной нагрузки. Значительное увеличение дозы слабо влияет на подъем гликемической кривой, но приводит к удлинению ее гипергликемической фазы,

что согласуется с клиническими наблюдениями [14]. Уменьшение глюкозной нагрузки ниже стандартной вызывает укорочение гипергликемической фазы и снижение ее амплитуды. Такая зависимость вида гликемической кривой от величины глюкозной нагрузки

обусловлена ограниченностью функции всасывания глюкозы в кишечнике, т.е. наличием предельной интенсивности ее поступления в кровь (кривые f на рис. 3). Интенсивность абсорбции глюкозы в кишечнике, описываемая функцией f сначала возрастает, затем, при достаточной дозе глюкозной нагрузки, достигнув некоторой предельной величины, определенное время остается неизменной, а потом монотонно спадает до нуля. Уменьшение дозы глюкозной нагрузки приводит к вырождению плато кривой функции интенсивности ее абсорбции в кишечнике в локальный максимум.

С помощью модели (1)-(4) можно рассмотреть и проанализировать патологические состояния мальабсорбции, которые до сих пор не удавалось достаточно адекватно исследовать даже косвенными методами. На рис. 4 приведено семейство кривых 1-4 функции всасывания с предельной интенсивностью всасывания, равной 30 (норма), 20, 15 и

$10 \frac{\text{мг}\%}{\text{мин}}$ и соответствующие им гликемические кривые при стандартной глюкозной нагрузке $Q = 1500 \text{ мг}\%$.

Признаком нормального всасывания глюкозы в кишечнике при стандартной пероральной нагрузке считается повышение содержания сахара на 40-60 мг% (кривые 1-3 на рис. 4), повышение же его менее, чем на 30 мг% (кривые 4 на рис. 3), как полагают [9], свидетельствует о нарушении всасывания. Очевидно, что модель (1)-(4) позволяет производить более точное описание патологических состояний мальабсорбции.

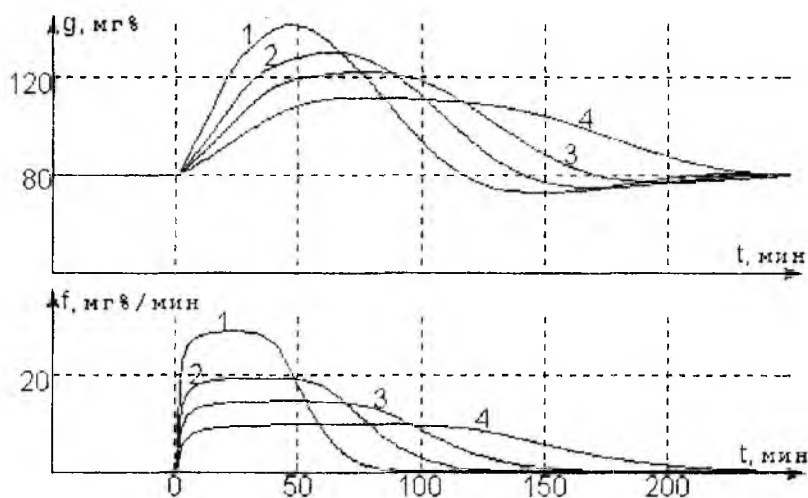


Рис. 4

Список литературы: 1. *Endocrinology and metabolism* / P. Felig, J.D. Baxter, L.A. Frohman. 3d ed., McGraw-Hill, INC., 1995. 1940 p. 2. *Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 7: Пер. с англ.* / Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа и др. М.: Медицина. 1996. 720 с. 3. *Сахарный диабет: Доклад Исследовательской группы ВОЗ*. М.: Медицина 1987. 125 с. 4. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Geneva: WHO. Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999. 59p. 5. *Ланта С.И., Ланта С.С. Функционально-феноменологическая модель перорального глюкозотолерантного теста.* // Проблемы бионики. Харьков, №52, 2000. С. 52-57. 6. *Ланта С.И., Ланта С.С., Жемчужкина Т.В. Однокомпарментная математическая модель внутривенного теста толерантности к глюкозе.* // АСУ и приборы, Харьков, 2001. №115. С. 103-111. 7. *Антомонов Ю.Г., Кифоренко С.И., Микульская И.А., Пароконная Н.К. Математическая модель системы сахара крови.* К.: Наукова думка, 1971, 84 с. 8. *Дэвис М.Дж. Дифференциальная модель сахарного диабета / Математическое моделирование.* М., 1979. С.128-139. 9. *Фролькис А.В. Функциональная диагностика заболеваний кишечника.* М.: Медицина. 1973, 256 с. 7. *Маршалл В. Клиническая биохимия.* СПб., Бином, 2000. 368 с. 8. *Вандер А. Физиология почек.* СПб.: Питер, 2000. 256 с. 11. *Матвеев Н.М. Методы интегрирования обыкновенных дифференциальных уравнений.* М.: Высшая школа. 1967, 409 с. 13. *Клиническая оценка лабораторных тестов.* / Под ред. Н.У. Тица. М.: Медицина. 1986, 356 с. 14. *Дзеранова Н.Я., Шлимович П.Б. Динамика уровня глюкорективного инсулина в плазме крови после приема внутрь разных количеств глюкозы.* Проблемы эндокринологии. т. 17, 1971, № 3. С. 14-17.

Поступила в редколлегию 22.09.2002